

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Е.Н. Тарасова, В.П. Хейдоров, М.А. Колков, В.Г. Козловская

АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ МЕТРОНИДАЗОЛА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты анализа составов и технологии изготовления экстемпоральных суспензий метронидазола с водной дисперсионной средой для наружного применения. Показана возможность получения таких суспензий в условиях аптеки из таблеток метронидазола без и с добавлением стабилизатора (5% раствора крахмала), загустителей (глицерина, димексида). Установлено, что наибольшая седиментационная устойчивость характерна для образцов, полученных с использованием 5% раствора крахмала. В течение 72 часов хранения суспензий при взбалтывании все образцы сохраняли равномерное распределение частиц по всему объему дисперсионной среды. Оценка точности дозирования с использованием критерия Манна-Уитни и поправкой Бонферрони не показала достоверных отличий между исследуемыми образцами суспензий.

Ключевые слова: аптека, суспензии, метронидазол, дерматологические заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Среди изготавливаемых аптекой лекарственных форм значительную долю занимают суспензии, которые применяются наружно для лечения дерматологических заболеваний [1]. Данные лекарственные средства не имеют промышленных аналогов. Наиболее часто встречающимися субстанциями для фармацевтического использования в рецептах врача являются сера, цинка оксид, кислота борная и кислота салициловая, 96 % и 70 % спирт этиловый, глицерин. При этом значительная часть суспензий для наружного применения имеет сложный состав и включает противомикробные средства, противоэпидемические анестетики и антигистаминные, кортикостероиды, вяжущие, противовоспалительные, витамины [2].

Одним из антибактериальных компонентов в составе экстемпоральных суспензий для наружного применения является метронидазол. Он применяется для лечения дерматологических заболеваний: демодекоза, розацеа, периорального дерматита, вульгарных угрей [3]. Механизм топического действия метронидазола полностью не изучен. При местном применении данное лекарственное средство эффективно в лечении акне. Например, гель метронидазола для наружного при-

менения обладает антиоксидантной активностью. Он снижает в коже продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода, гидроксильных радикалов и пероксида водорода, которые способны вызывать повреждение тканей в месте воспаления. Поэтому использование метронидазола в комбинированной терапии акне является эффективным [4]. Лекарственные формы метронидазола для местного применения используются также для лечения розацеа. В различных исследованиях подтверждена эффективность топических препаратов метронидазола по сравнению с плацебо. В исследованиях *in vitro* показано его противовоспалительное и противомикробное действие [5]. За рубежом в аптеках готовят суспензии метронидазола для внутреннего применения из готовой лекарственной формы – таблеток. При изготовлении данной лекарственной формы используют 0,5 % раствор метилцеллюлозы [6].

Цель – провести анализ составов и технологии изготовления экстемпоральных суспензий метронидазола, не имеющих промышленных аналогов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись реестр лекарственных средств Республики

Беларусь [7], а также составы экстенпоральных суспензий, содержащие метронидазол, в рецептах врача, которые поступили в аптеки во время прохождения аптечной технологической производственной практики студентами фармацевтического факультета в различных регионах Республики Беларусь. При отсутствии фармацевтической субстанции метронидазола для получения суспензий в аптеках используется готовая лекарственная форма – таблетки.

Суспензии готовили из таблеток метронидазола, 250 мг (РУП «Белмедпрепараты»). В составе таблеток, кроме 250 мг метронидазола, содержатся вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, крахмал картофельный).

Метронидазол – производное имидазола, является противопротозойным и противомикробным лекарственным средством [8]. Метронидазол входит в перечень основных лекарственных средств. Кроме того, порошки метронидазола для детей можно изготавливать в аптеке по рецепту врача из таблеток [9].

Метронидазол малорастворим в воде (9500 мг/л при температуре 25 °С). Данная фармацевтическая субстанция также мало растворима в 96 % спирте [10, 11].

При изготовлении суспензий метронидазола в ступку помещали предварительно взвешенные таблетки метронидазола, тщательно измельчали. В зависимости от состава лекарственной формы для получения пульпы по правилу Дерягина добавляли водный раствор борной кислоты, или глицерин, или 5 % раствор крахмала. Полученную пульпу разбавляли оставшимся количеством раствора и переносили в контейнер для реализации. По каждому исследуемому составу готовили по 3 образца суспензии.

Оценку качества полученных суспензий проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь по описанию (внешний вид, цвет, запах) [12].

В течение времени, необходимого для применения суспензий, не должно наблюдаться признаков седиментации [13]. Определяли высоту отстоявшегося слоя в приготовленных образцах через 1 мин, 3 мин, 5 мин, 24 часа. Суспензию считали наиболее устойчивой при более позднем

появлении отстоявшегося слоя и меньшей его высоте [14].

Ресуспендируемость проверяли через 24 и 72 часа хранения. Для этого образцы суспензий взбалтывали в течение 15 с после 24 часов и 40 с – после 72 часов. Ресуспендируемость считали удовлетворительной при равномерном распределении частиц осадка по всему объему лекарственного средства [15].

Дополнительно проводили проверку точности дозирования суспензий. Данный метод основан на определении отклонений по массе отдельных доз суспензий по сухому остатку. Для этого взбалтывали суспензию, фильтровали по 10,0 г через предварительно взвешенные бумажные фильтры, которые затем высушивали при комнатной температуре, взвешивали массу фильтров с сухим остатком [16].

Статистическую обработку полученных результатов при определении точности дозирования каждой суспензии проводили с использованием стандартного отклонения [17]. При этом считали, что чем меньше значение стандартного отклонения, тем более однородно распределены в ней частицы, и более точно дозируется суспензия.

При сопоставлении суспензий различных составов между собой по показателю точности дозирования использовали критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Образцы сравнивали попарно, так как данный критерий позволяет сравнить между собой значения двух независимых выборок. Поправку использовали, чтобы получить достоверные результаты при малом количестве сравнений. Разницу между точностью дозирования двух суспензий считали достоверной при $p < 0,05/n$, где n – количество сравнений [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определено, что в Республике Беларусь зарегистрировано 33 наименования лекарственных средств, содержащих метронидазол, в виде 8 лекарственных форм. Из них 6 лекарственных форм – для наружного и местного применения: 4 используются для лечения гинекологических заболеваний, 1 – для лечения стоматологических заболеваний и 1 – для лечения дерматологических заболеваний (розовые угри). Гель для наружного применения для

лечения угрей выпускается отечественным и зарубежным производителем и представляет собой монопрепарат. Комбинирован-

ных лекарственных средств, содержащих метронидазол и используемых в дерматологии, не выявлено (таблица 1).

Таблица 1. – Лекарственные средства, содержащие метронидазол, зарегистрированные в Республике Беларусь по состоянию на 01.12.2019

№	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Действующее вещество
Монопрепараты				
1.	Метронидазол	гель для наружного применения	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь	метронидазол
2.	Метрогил	гель для наружного применения	Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия	
3.	Метронидазол	таблетки	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	
4.	Метронидазол	таблетки	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь	
5.	Трихопол	таблетки	Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Польша	
6.	Метронидазол	суппозитории вагинальные	ПАО «Монфарм», Украина	
7.	Метронидазол	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова	
8.	Метронидазол	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	
9.	Трихопол	таблетки вагинальные	Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Польша	
10.	Метрогил	раствор для инфузий	Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия	
11.	Метронидазол	раствор для инфузий	ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	
12.	Метронидазол	раствор для инфузий	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь	
13.	Метронидазол	раствор для инфузий	СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь	
Комбинированные лекарственные средства				
1.	Кломезол	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова	метронидазол+ клотримазол+ неомицин
2.	Меклоцин	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	
3.	Левонистин	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	метронидазол+ хлорамфеникол+ нистатин
4.	Левометрин	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова	
5.	Албикандин	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	
6.	Албикандин нео	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	
7.	Албикандин форте	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова; ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	

Продолжение таблицы

8.	Гинокапс	капсулы вагинальные	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь	метронидазол+миконазол
9.	Гинокапс форте	капсулы вагинальные	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь	
10.	Гинокапс бифорте	капсулы вагинальные	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь	
11.	Клион-д 100	таблетки вагинальные	Gedeon Richter Plc., Венгрия	
12.	Лименда	суппозитории вагинальные	Zentiva Saglik Urunleri Sanayi ve Ticaret A.S., Турция	
13.	Метромикон-нео	суппозитории вагинальные	Farmaprim SRL, Республика Молдова	
14.	Румизол	суппозитории вагинальные	ООО «Рубикон», Республика Беларусь	
15.	Румизол Лайт	суппозитории вагинальные	ООО «Рубикон», Республика Беларусь	метронидазол+хлорамфеникол+натамицин+гидрокортизон
16.	Метромикон форте	пессарии	Farmaprim SRL, Республика Молдова	
17.	Клометрил	пессарии	Farmaprim SRL, Республика Молдова	метронидазол+хлоргексидин
18.	Метрогил дента	гель стоматологический	Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия	
19.	Метромезол-дент	гель стоматологический	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	метронидазол+хлоргексидин+лидокаин
20.	Метродент плюс	гель стоматологический	Synmedic Laboratories, Индия	

В результате анализа 194 составов экстенпоральных суспензий, выписанных в рецептах врача и используемых в дерматологии, нами выявлено, что 23 комбинированные суспензии содержали метронидазол. В сочетании с указанным действующим веществом врачи выписывают салициловую и борную кислоту, левомицетин, серу для

наружного применения, глицерин, этиловый спирт и другие субстанции для фармацевтического использования (таблица 2).

Концентрация метронидазола в анализируемых суспензиях составляла от 1,47 % до 7,59 % (наиболее часто – около 2 %). Указанные концентрации превышают его растворимость в воде и этиловом спирте.

Таблица 2. – Субстанции для фармацевтического использования в составе суспензий с метронидазолом в рецептах врача

Субстанция	Частота встречаемости в составе суспензий, %
Метронидазол	100,00
Салициловая кислота	86,96
Борная кислота	60,87
Левомицетин	43,48
Сера для наружного применения	31,82
Глицерин	34,78
Стрептоцид	26,09
Димексид	21,74
Этиловый спирт 70 % (96 %, 96,4 %, 96,5 %)	100,00
Вода очищенная	60,87
Другие (резорцин, цинка оксид, тальк, ментол, дексаметазон, доксициклин)	4–13

В доступной литературе не приведены значения краевого угла смачивания для метронидазола, что затрудняет определение необходимости добавления стабилизатора при изготовлении лекарственной формы. При этом на угол смачивания может влиять природа веществ, выписанных в комбинации с метронидазолом. Например, спирт этиловый, как правило, уменьшает краевой угол смачивания, глицерин – увеличивает. Поэтому для исследования были изготовлены суспензии метронидазола с водной дисперсионной средой с добавлением борной кислоты, глицерина, димексида с учетом наиболее часто встречающегося их количественного содержания в рецептах врача. Так как глицерин вводят в состав суспензий для наружного применения с целью не только стабилизирующего, но и терапевтического действия, его добавляли в двукратном и шестикратном количестве по отношению к метронидазолу (таблица 3). Салициловую кислоту, левомицетин врачи

выписывают в сочетании с этиловым спиртом, в котором они растворимы, а суспензии серы имеют свои особенности технологии, поэтому анализ таких комбинаций проводили отдельно.

После изготовления суспензий метронидазола в течение 1-й минуты образцы №№ 1, 2, 3 были стабильными и надосадочный слой визуально не определялся. Появление надосадочного слоя для указанных образцов наблюдали через 3 минуты (таблица 4). Через 5 мин после изготовления суспензий высота отстоявшегося слоя оставалась на уровне, измеренном после 3 мин.

После изготовления суспензий метронидазола образцы №№ 4, 5, 6 и 7 в течение 3-х минут были стабильными и надосадочный слой визуально не определялся. Появление надосадочного слоя наблюдали через 5 минут в образцах № 6 и 7. При этом суспензии с использованием 5 % раствора крахмала в течение указанного времени сохраняли устойчивость (таблица 5).

Таблица 3. – Состав исследуемых суспензий метронидазола

Субстанция для фармацевтического использования	№ состава						
	1	2	3	4	5	6	7
Метронидазол, г	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)	1,0 (4 табл.)
Борная кислота, г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищенная, мл	до 50,0	до 50,0	до 50,0	до 50,0	до 50,0	до 50,0	до 50,0
Глицерин, г		2,0	6,0			2,0	6,0
5 % раствор крахмала, г				0,6	10,0		
Димексид, г						1,5	1,5

Таблица 4. – Устойчивость образцов суспензий метронидазола №№ 1, 2 и 3

Высота отстоявшегося слоя	№ образца		
	1	2	3
через 1 мин	не наблюдали	не наблюдали	не наблюдали
через 3 мин	2,5 см	2,6 см	3,0 см
	2,4 см	2,7 см	2,8 см
	2,5 см	2,7 см	2,9 см
Ресуспендируемость	удовлетворительная	удовлетворительная	удовлетворительная

Таблица 5. – Устойчивость образцов суспензий метронидазола №№ 4, 5, 6, 7

Высота отстоявшегося слоя	№ образца			
	4	5	6	7
через 1 мин	Не наблюдали	Не наблюдали	Не наблюдали	Не наблюдали
через 3 мин	Не наблюдали	Не наблюдали	Не наблюдали	Не наблюдали
через 5 мин	Не наблюдали	Не наблюдали	3,0 см	3,4 см
			3,1 см	3,4 см
			2,9 см	3,4 см
Ресуспендируемость	удовлетворительная	удовлетворительная	удовлетворительная	удовлетворительная

Измерение высоты отстоявшегося слоя в исследуемых суспензиях через 24 часа показало, что наименьшую высоту наблюдали в суспензии № 4 с использованием 5% раствора крахмала в половинном количестве от массы таблеток (таблица 6). Ресуспендируемость во всех исследуемых образцах была удовлетворительной. Больше количество раствора крахмала (№ 5) использовать нецелесообразно.

Через 72 часа хранения результаты седиментационной устойчивости суспензий не изменялись.

Для определения точности дозирования суспензий и сравнения их между собой использовали образцы № 4 (суспензия приготовлена с добавлением 5 % раствора крахмала и показала наибольшую седиментационную устойчивость), № 1 (приготовлена без стабилизатора и загустителей), № 3 и № 7 (приготовлены с глицерином, а также с глицерином и димексидом и имели большую высоту отстоявшегося слоя).

После определения массы сухих остатков отдельных доз исследуемых суспензий рассчитали стандартное отклонение. Наименьшее стандартное отклонение наблюдали при дозировании образца суспензии № 3, наибольшее – № 4 (таблица 7).

Оценку достоверности различий между точностью дозирования исследуемых суспензий проводили с помощью критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони при $p = 0,0083$, так как количество попарных сравнений для 4 образцов составило 6. Показано, что разница между образцами по исследуемому показателю статистически не значима, так как $p > 0,0083$ (таблица 8).

Таким образом, установили, что суспензия метронидазола с водной дисперсионной средой, приготовленная без добавления стабилизатора и загустителей, по точности дозирования достоверно не отличается от образцов, полученных с добавлением 5 % раствора крахмала, глицерина, димексида.

Таблица 6. – Высота отстоявшегося слоя в суспензиях метронидазола после 24 часов хранения

Исследуемый показатель	№ состава						
	1	2	3	4	5	6	7
Высота отстоявшегося слоя, см	2,5	2,7	3,0	2,1	2,2	3,1	3,4

Таблица 7. – Массы сухих остатков отдельных доз суспензий на фильтре, г

Показатель	№ образца			
	1	3	4	7
Средняя масса \pm стандартное отклонение	0,1877 \pm 0,0548	0,3768 \pm 0,0286	0,2459 \pm 0,0552	0,4853 \pm 0,0433

Таблица 8. – Результаты сравнения образцов водных суспензий метронидазола по критерию Манна-Уитни

№ образцов суспензий		p (с учетом поправки Бонферрони)
1	3	0,009
1	4	0,117
1	7	0,009
3	4	0,009
3	7	0,009
4	7	0,009

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в Республике Беларусь не зарегистрированы комбинированные лекарственные средства для лечения дерматологических заболеваний, содержащие метронидазол. Среди монопрепаратов отечественным и зарубежным производителем выпускается 1 лекарственная форма для

наружного применения с метронидазолом, предназначенная для лечения акне (гель).

В результате анализа суспензий, изготавливаемых в аптеке по индивидуальным назначениям врача, выявлено 23 состава комбинированных лекарственных средств, содержащих метронидазол.

Изучено 7 составов суспензий, полученных из таблеток метронидазола, с во-

дной дисперсионной средой. Наибольшую седиментационную устойчивость наблюдали у образцов, приготовленных с добавлением в качестве стабилизатора 5 % раствора крахмала. Определено, что ресуспендируемость была удовлетворительной в течение 72 часов в образцах суспензий без добавления стабилизатора и загустителей, а также с добавлением 5 % раствора крахмала, глицерина и димексида.

Определено, что у суспензий, приготовленных без добавления стабилизатора и с добавлением стабилизатора и загустителей, точность дозирования статистически достоверно не отличалась.

SUMMARY

E. N. Tarasova, V. P. Heydorov,
M. A. Kolkov, V. G. Kozlovskaya
PHARMACY PRODUCTION

OF METRONIDAZOLE SUSPENSIONS

The results of the composition analysis and formulation of compounded metronidazole suspensions with aqueous dispersion medium for external use are presented in the article. The possibility of obtaining such suspensions from metronidazole tablets with and without adding a stabilizer (5 % starch solution), thickening agents (glycerol, dimexide) at a pharmacy is shown. It is stated that the greatest sedimentation stability is characteristic of the samples obtained using a 5 % starch solution. During 72 hours of the storage of suspensions being shaken, all samples maintained uniform distribution of particles throughout the volume of dispersion medium. Evaluation of the dosage accuracy using Mann-Whitney test and Bon-Ferroni correction did not show significant differences between the studied suspension samples.

Keywords: pharmacy, suspensions, metronidazole, dermatological diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zaytseva, V. A. Analysis of the assortment of the extemporal prescription in the pharmacies of Vitebsk and Mogilev region / V. A. Zaytseva // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 70-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных (Витебск, 25–26 апреля 2018 г.). В 2 ч. Ч. 2. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2018. – С. 827–828.

2. Козловская, В. Г. Анализ состава прописей экстенпоральных суспензий / В. Г. Козловская // Студенческая медицинская наука XXI века. III Форум молодежных научных обществ : материалы XVIII международного науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и III Форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 14–15 нояб. 2018 г.). В 2 ч. Ч. II. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2018. – С. 752–754.

3. Козин, В. М. Дерматологические болезни и инфекции, передаваемые половым путем: Учебно-методическое пособие / В. М. Козин, Ю. В. Козина, Н. Н. Янковская. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 409 с.

4. Клинический опыт применения наружного метронидазола в терапии акне / А. В. Стаценко [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 128–133.

5. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа / С. Ю. Троянова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 16 (5). – С. 45–48.

6. Лойд, В. А. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебное пособие / В. А. Лойд, А. С. Гаврилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 512 с.

7. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] // Реестры Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: <http://rceth.by/>. – Дата доступа: 15.09.2019.

8. Donnelly, RF. Stability of Metronidazole Suspensions / RF. Donnelly, J. Ying // Int J Pharm Compd. – 2015. – May-Jun. – 19(3). – P. 248–51.

9. Об установлении перечня основных лекарственных средств: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65 с изм. и доп. от 11.07.2019 г. № 64.

10. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. – Т.2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С. И. Марченко. – Молодечно: тип. «Победа», 2016. – 1368 с.

11. Metronidazole [Electronic resource] // U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <https://pubchemdocs.ncbi.>

nlm.nih.gov. – Date of access: 01.10.2019.

12. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. – Т.1. Общие методы контроля лекарственных средств/ М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

13. Суспензии: ОФС.1.4.1.0014.15 // Фармакопея.рф [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopeia.ru/ofs-1-4-1-0014-15-suspenzii/>. – Дата доступа: 20.09.2019.

14. Оценка качества суспензий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medsjob.ru/>. – Дата доступа: 20.09.2019.

15. Краснюк, И. И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник [Электронный ресурс] / И. И. Краснюк [и др.]; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435274.html>. – Дата доступа: 25.09.2019.

16. Пантюхин, А. В. Методологические этапы разработки фармацевтических суспензий / А. В. Пантюхин, А. Ю. Петров, Е. В. Пантюхина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2) – С. 415–419.

17. Корнеев, А. А. Условия применимости критериев Стьюдента и Манна – Уитни / А. А. Корнеев, А. Н. Кричевец // Психологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 97–110.

18. Гржибовский, А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии
с курсом трансфера технологий,
e-mail: tarasovaelena82@mail.ru,
Тарасова Е. Н.

Поступила 11.11.2019 г.